

Исследование влияния антиоксидантов витамина Е и Экстракта Амлы на митохондриальные мутации при атеросклерозе

Научный руководитель – Безсонов Евгений Евгеньевич

Гелетканич Артемий Дмитриевич

Студент (магистр)

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Факультет биотехнологии и промышленной экологии (БПЭ), Москва, Россия

E-mail: artiom.geletkanich@yandex.ru

В настоящее время хронические заболевания в развитых странах являются причиной 80% заболеваемости и смертности. Механизмы, приводящие в действие хронические заболевания, ещё до конца не изучены, хотя есть данные о значительной роли врождённого иммунитета в развитии данных заболеваний [4,2]. Одним из примеров хронического заболевания является атеросклероз. Известно, что одним из факторов, ассоциированным с атеросклерозом, является митохондриальная дисфункция, вызванная мутациями в митохондриальной ДНК (мтДНК) [6,8,9]. Митохондриальная дисфункция также связана с избыточным количеством активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов в митохондриях. Избыточные АФК вызывают окислительный стресс в клетках [7], что приводит к уничтожению рабочих структур и нарушению их правильного функционирования. Основным агентом, подавляющим вредоносное воздействие АФК, являются антиоксиданты. Антиоксиданты представляют собой обширный спектр веществ, поглощающих или уничтожающих свободные радикалы, что способствует стабилизации фона АФК в клетках и снижает уровень повреждения мтДНК.

Для выявления эффекта воздействия антиоксидантов на степень проявления митохондриальных мутаций, ассоциированных с атеросклерозом, проводилось сравнение гибридных клеточных линий HSMAM1 и ТС-522, несущих в себе атеросклероз-ассоциированные мутации митохондриальной ДНК, и родительской линии ТНР-1, что позволяет исследовать влияние антиоксидантов исключительно на митохондриальные гены [3]. Гибридные клеточные линии HSMAM1, ТС-522 и ТНР-1 культивировали с антиоксидантами витамином Е (VE) и этанольным экстрактом растения *Emblica officinalis* (EO), которые теоретически могут снижать степень окислительного стресса [1]. Культивация проводилась в течении 48 часов с VE и EO с концентрацией 15 и 50 мг/л соответственно. Наибольшая выживаемость у клеточных линий проявилась с VE - 95-97%, в то время как образцы с EO показали более низкую выживаемость 73-90%. После инкубации с антиоксидантами измеряли гетероплазмию мутаций, связанных с атеросклерозом: Т3336С, С3256Т, С5178А [5]. VE не оказал влияние на гетероплазмию линии ТНР-1, однако у линии HSMAM1 гетероплазмия мутации С5178А уменьшилась на $5,88 \pm 1,61\%$, мутации Т3336С увеличилась на $8,55 \pm 0,97\%$, а у линии ТС-522 гетероплазмия мутации С3256Т уменьшилась на $2,66 \pm 0,38\%$. При культивировании ТНР-1 с EO гетероплазмия всех исследованных мутаций снизилась на величины от $2,4 \pm 0,6\%$ до $9,9 \pm 2\%$, у линии HSMAM1 по мутации Т3336С - увеличилась на $7,58 \pm 0,82\%$ и снизилась на $1,26 \pm 0,38\%$ и $3,30 \pm 1,42\%$ для мутаций С3256Т и С5178А соответственно, а для ТС-522 уменьшилась на $2,41 \pm 0,10\%$ по мутации С3256Т.

Можно заключить, что антиоксиданты витамин Е и экстракт Амлы, по-видимому, имеют определённый потенциал использования в качестве агентов, влияющих на гетероплазмию мутаций митохондриальной ДНК. При этом снижение гетероплазмии активнее наблюдается при использовании EO, в то время как витамин Е примерно в равной степени

вызывал как повышение, так и снижение гетероплазмии, что говорит о большем эффекте влияния экстракта Амлы на гетероплазмию в сравнении с витамином Е.

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского" и поддержана грантом Российского Научного Фонда № 22-25-00480.

Источники и литература

- 1) de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*. 2001 Jan 13;357(9250):89-95. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03539-x.
- 2) Gisterå A., Hansson G.K. The immunology of atherosclerosis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017;13:368–380. doi: 10.1038/nrneph.2017.51.
- 3) Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry and Role in Human Disease. *Am. J. Med.* 1991;91:145–225. doi: 10.1016/0002-9343(91)90279-7.
- 4) Libby P., Buring J.E., Badimon L., etc. Atherosclerosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019;5:56. doi: 10.1038/s41572-019-0106-z.
- 5) Orekhov A.N., Poznyak A.V., Sobenin I.A., Nikifirov N.N., Ivanova E.A. Mitochondrion as a selective target for treatment of atherosclerosis: Role of mitochondrial DNA mutations and defective mitophagy in the pathogenesis of atherosclerosis and chronic inflammation. *Curr. Neuropharmacol.* 2020;18:1064–1075. doi: 10.2174/1570159X17666191118125018.
- 6) Sazonova M.A., Sinyov V.V., Ryzhkova A.I., etc. Role of Mitochondrial Genome Mutations in Pathogenesis of Carotid Atherosclerosis. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017;2017:6934394. doi: 10.1155/2017/6934394.
- 7) Sies, H., Belousov, V. V., Chandel, N. S., et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2022;23(7):499-515. doi: 10.1038/s41580-022-00456-z.
- 8) Sobenin I.A., Sazonova M.A., Postnov A.Y., Salonen J.T., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Association of mitochondrial genetic variation with carotid atherosclerosis. *PLoS ONE.* 2013;8:e68070. doi: 10.1371/journal.pone.0068070.
- 9) Sobenin I.A., Zhelankin A.V., Mitrofanov K.Y., etc. Mutations of mitochondrial DNA in atherosclerosis and atherosclerosis-related diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2015;21:1158–1163. doi: 10.2174/1381612820666141013133000.